February 1986
(edited June 1989)

Metribuzin

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for metribuzin in drinking water is 0.08 mg/L (80 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Metribuzin ($C_8H_{14}N_4OS$) is a triazine herbicide used for pre- and post-emergent weed control for a variety of agricultural crops. Between 100 000 and 500 000 kg are used annually in Canada.[1] The solubility of metribuzin in water is 1.2 g/L at 20°C; its vapour pressure at 20°C is less than 1.3×10^{-3} Pa.[2] The log octanol–water partition coefficient of metribuzin has been reported to be 1.70;[3] therefore, it is not likely to bioaccumulate significantly.

Microbial degradation is the principal route of removal of metribuzin from the soil. Metribuzin is reported to be rapidly detoxified by deamination by the soil fungus *Cunninghamella echinulata*.[4] Metribuzin also moderately adsorbs to soil with high clay and/or organic matter content; adsorption decreases as soil pH increases.[2] The extent to which metribuzin leaches to groundwater is an inverse function of the organic matter content of soil.[2] Its half-life in soil ranges between 2.5 and four months.[5] Its half-life in pond water is approximately seven days.[6]

Exposure

Metribuzin was detected in 26 of 1140 samples from municipal and private water supplies in Prince Edward Island (time period not reported), Nova Scotia (1986), Ontario (1979 to 1986), Manitoba (1986) and Alberta (1978 to 1986). Detection limits ranged from 0.01 to 1.0 µg/L. The maximum concentration of metribuzin, determined in a sample from a well in Ontario, was 300 µg/L.[7] Metribuzin was detected in six of 297 surface water samples (mean detected concentration 1.1 µg/L) from two Ontario river basins surveyed from 1981 to 1985; nearly 50 000 kg are used annually in these areas, based on application data from 1983 (detection limit 0.02 µg/L).[8]

The theoretical maximum daily intake of metribuzin in food is 0.12 mg/d, based on the residue tolerance limits established by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare.[9] No recent information on actual levels of metribuzin in foods was identified. Metribuzin was not detected in a survey of pesticide residues in the Canadian diet from 1976 to 1978 (detection limit 50 ppb).[10]

Analytical Methods and Treatment Technology

Metribuzin in water may be determined by extraction with chloroform, separation by gas/liquid chromatography and quantification by electrolytic conductivity detector, nitrogen mode (detection limit 0.02 µg/L).[8] The analytical method proposed by the U.S. Environmental Protection Agency involves extracting with dichloromethane, drying, redissolving and concentrating the extract in acetone, separating by gas chromatography and measuring by thermionic bead detector (detection limit 0.46 µg/L).[11]

Treatment by coagulation and sedimentation with alum (at an optimum dose of 200 mg/L) and an anionic polymer removes more than 50% of metribuzin from water supplies (initial concentration not reported); equivalent doses of ferric chloride were equally effective.[12] Two different granular activated carbon adsorption columns were found to be effective in the removal of metribuzin from water (96 and 100% for an initial concentration of 140 mg/L).[13]

Health Effects

Rats administered 1 or 200 mg/kg bw of radioactively labelled metribuzin by stomach tube were reported to eliminate about 80% in the first day following administration, and 95% by the second day. Almost equal amounts were found in the urine and faeces. The major urinary metabolite was deaminometribuzin mercapturate, which accounted for 16 to 21% of the recovered radioactivity.[14] Metabolites identified in the tissues included the deaminated metabolite, the diketo metabolite and the deaminated

diketo metabolite; the diketo metabolite is 2 to 3 times more toxic in rats than the parent compound, whereas the deaminated and deaminated diketo metabolites are of equivalent toxicity.[15]

No reports on the effects of exposure of humans to metribuzin were identified in the literature. Metribuzin is considered to be relatively non-acutely toxic to mammals.[14]

In a two-year feeding study in beagle dogs reviewed by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare, animals (four males and four females per group) ingested diets containing 0, 25, 100 or 1500 ppm metribuzin (99.5% pure). The authors determined that these doses were equivalent to 0, 0.83, 3.5 or 55.5 mg/kg bw per day, respectively, based on consumption and weight data. Food consumption and body weight gain were reduced in the highest dose group (55.5 mg/kg bw per day); thyroid weight in males and females and liver, spleen and kidney weights in males were increased relative to body weights. At 3.5 mg/kg bw per day, there was an increase in the incidence of necrobiosis of the liver (4/8 in treated animals, 1/8 in controls). The significance of this increase is uncertain, because of the lack of historical control data on the occurrence of necrobiosis in dogs. At 3.5 mg/kg bw per day, an increase in the incidence and severity of mucopolysaccharide droplets in the lobular periphery of the liver was also noted. No treatment-related effects were observed at 0.83 mg/kg bw per day, which the authors considered to be the no-observed-adverse-effect level (NOAEL).[15]

In a two-year carcinogenicity study in albino CD-1 mice, animals (50 per sex per dose) were administered diets containing 200, 800 or 3200 ppm. No significant increase in any specific type of tumours was observed at any dose level.[16]

Metribuzin was not mutagenic in several bacterial assays or microbial point mutation assays. The results of a dominant lethal test in mice were negative, and metribuzin did not induce chromosomal aberrations in hamster spermatogonia.[11]

In a teratology study in which pregnant rabbits were administered doses of 15, 45 or 135 mg/kg bw per day on days 6 through 18 of gestation (16 to 17 animals per dose), toxic effects such as decreased body weight gain were observed in the dams at the highest dose (135 mg/kg bw). There were no effects at any dose level in the foetuses, based on gross, soft tissue and skeletal examinations.[17] No toxic effects in the mothers, embryotoxicity or teratogenic effects were observed in FB30 rats administered doses of 5, 15, 50 or 100 mg/kg bw per day of metribuzin via stomach tube on days 6 through 15 of gestation.[18]

There were no adverse effects in a three-generation reproductive study in FB30 rats administered doses of 35, 100 or 300 ppm in the feed during mating, gestation and lactation, based on evaluation of fertility, lactation performance and pup development.[19]

Rationale

The acceptable daily intake (ADI) for metribuzin has been derived by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare as follows:

$$\text{ADI} = \frac{0.83 \text{ mg/kg bw per day}}{100} = 0.0083 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 0.83 mg/kg bw per day is the NOAEL in the two-year study in dogs[15]
- 100 is the uncertainty factor.

The maximum acceptable concentration (MAC) for metribuzin in drinking water is derived from the ADI as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.0083 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.08 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.0083 mg/kg bw per day is the ADI derived by the Food Directorate
- 70 kg is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of daily intake of metribuzin allocated to drinking water (available data are insufficient to estimate this value)
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide Registrant Survey, 1986 report. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1987).

2. Weed Science Society of America. Herbicide handbook. 5th edition. Champaign, IL (1983).

3. Geyer, H., Politzki, G. and Freitag, D. Prediction of ecotoxicological behaviour of chemicals: relationship between n-octanol/water partition coefficient and bioaccumulation of organic chemicals by alga *Chlorella*. Chemosphere, 13: 269 (1984).

4. Pritchard, P.H. Fate of pollutants. J. Water Pollut. Control Found., 58(6): 636 (1986).

5. Sharom, M.S. and Stephenson, G.R. Behaviour and fate of metribuzin in eight Ontario soils. Weed Sci., 24: 153 (1976).

6. The Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. 2nd edition (update 1 — April 1988). Nottingham (1988).

7. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, January (1988).

8. Frank, R. and Logan, L. Pesticide and industrial chemical residues at the mouth of the Grand, Saugeen and Thames rivers, Ontario, Canada, 1981–85. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 17: 741 (1988).

9. Department of National Health and Welfare. National pesticide residue limits in foods. Food Directorate, Ottawa (1986).

10. McLeod, H.A., Smith, D.C. and Bluman, N. Pesticide residues in the total Canadian diet, V: 1976 to 1978. J. Food Saf., 2: 141 (1980).

11. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory — metribuzin. Office of Drinking Water (1987).

12. Whittaker, K.F., Nye, J.C., Wukasch, R.F. and Kazimier, H.A. Cleanup and collection of wastewater generated during cleanup of pesticide application equipment. Paper presented at National Hazardous Waste Symposium, Louisville, KY (1980), cited in reference 11.

13. Whittaker, K.F., Nye, J.C., Wukasch, R.F., Squires, R.J., York, A.C. and Kazimier, H.A. Collection and treatment of wastewater generated by pesticide application. EPA Report No. 600/2-82-028 (1982), cited in reference 11.

14. Bleeke, M.S., Smith, M.T. and Casida, J.E. Metabolism and toxicity of metribuzin in mouse liver. Pestic. Biochem. Physiol., 23: 123 (1985).

15. Department of National Health and Welfare. Unpublished evaluation prepared by the Food Directorate (1975).

16. Hayes, R.H., Lamb, D.W., Mallicout, D.R. *et al.* Metribuzin (R) (Sencor) oncogenicity study in mice: 80050. Unpublished study, MRID 00087795 (1981), cited in reference 11.

17. Unger, T.M. and Shellenberger, T.E. A teratological evaluation of Sencor (R) in mated female rabbits: 80051. Final report. Unpublished study, MRID 00087796 (1981), cited in reference 11.

18. Machemer, L. Sencor (Bay 94337). Studies for possible embryotoxic and teratogenic effects on rats after oral administration: Report Nos. 3678 and 35073. Unpublished study, MRID 00061257 (1972), cited in reference 11.

19. Loser, E. and Siegmund, F. Bay 94337. Multigeneration study on rats: Report Nos. 4889 and 41818. Unpublished study, MRID 00061262 (1974), cited in reference 11.

Février 1986
(révisé en juin 1989)

La métribuzine

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de métribuzine dans l'eau potable est de 0,08 mg/L (80 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

La métribuzine ($C_8H_{14}N_4OS$) est un herbicide de la famille des triazines, employé en prélevée et en post-levée pour lutter contre les mauvaises herbes qui parasitent diverses cultures agricoles. Au Canada, on en utilise entre 100 000 et 500 000 kg chaque année.[1] La solubilité de la métribuzine dans l'eau est de 1,2 g/L à 20°C; sa pression de vapeur, à 20°C, est inférieure à $1,3 \times 10^{-3}$ Pa.[2] Son logarithme du coefficient de partage octanol–eau est de 1,70;[3] par conséquent, il est peu probable que cette substance produise une bioaccumulation importante.

La dégradation microbienne est la principale voie d'élimination de la métribuzine du sol. La métribuzine serait rapidement détoxifiée par désamination par le champignon du sol *Cunninghamella echinulata*.[4] Elle est également adsorbée modérément sur les sols à fortes teneurs en argile ou en matières organiques; le degré d'adsorption diminue avec une augmentation du pH.[2] Le degré de lixiviation de la métribuzine dans la nappe phréatique est fonction inverse de la teneur du sol en matières organiques.[2] Sa demi-vie dans les sols varie de 2,5 à quatre mois,[5] et, dans les eaux stagnantes, elle est d'environ sept jours.[6]

Exposition

La métribuzine a été décelée dans 26 des 1 140 échantillons d'eau potable prélevés dans des réseaux publics et privés de l'Île-du-Prince-Édouard (période de temps non rapportée), de la Nouvelle-Écosse (1986), de l'Ontario (de 1979 à 1986), du Manitoba (1986) et de l'Alberta (de 1978 à 1986). Les limites de détection variaient de 0,01 à 1,0 µg/L. La concentration maximale de métribuzine, trouvée dans un échantillon prélevé dans un puits de l'Ontario, atteignait 300 µg/L.[7] On a décelé de la métribuzine dans six des 297 échantillons d'eau superficielle (concentration moyenne de 1,1 µg/L) de deux bassins hydrographiques de l'Ontario où des relevés ont été effectués entre 1981 et 1985; des données de 1983 sur l'application laissent croire que près de 50 000 kg sont utilisés chaque année (limite de détection de 0,02 µg/L).[8]

L'apport maximal de métribuzine absorbée avec les aliments est, en théorie, de 0,12 mg/jour, lorsque le calcul est fondé sur les limites maximales de résidus tolérées par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.[9] On n'a trouvé aucune information récente sur les teneurs réelles de métribuzine dans les aliments. Cette substance n'a pas été décelée dans une enquête sur les résidus de pesticides dans les aliments des Canadiens, réalisée de 1976 à 1978 (limite de détection de 50 parties par milliard).[10]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

La métribuzine dans l'eau peut être dosée par extraction avec du chloroforme, puis séparation par chromatographie gaz–liquide et dosage quantitatif avec détecteur à conductivité électrolytique, mode azote (limite de détection de 0,02 µg/L).[8] La méthode analytique proposée par l'Environmental Protection Agency des États-Unis comprend une extraction au dichlorométhane, un séchage, une redissolution et une concentration de l'extrait dans l'acétone, une séparation par chromatographie en phase gazeuse et un dosage quantitatif avec détecteur thermionique à perle (limite de détection de 0,46 µg/L).[11]

Un traitement par coagulation et sédimentation par l'alun (à une dose optimale de 200 mg/L) et un polymère anionique a permis d'extraire plus de 50 pour cent de la métribuzine de l'eau (concentration initiale non rapportée); des doses équivalentes de chlorure ferrique se sont avérées aussi efficaces.[12] Deux colonnes différentes d'adsorption sur granules de charbon actif ont permis d'extraire efficacement la métribuzine de l'eau (96 et 106 pour cent d'une concentration initiale de 140 mg/L).[13]

Effets sur la santé

Des rapports indiquent que des rats ayant reçu par sonde gastrique 1 ou 200 mg/kg p.c. de métribuzine marquée radioactivement, en ont éliminé environ 80 pour cent la première journée suivant l'administration et 95 pour cent après la deuxième journée. Des quantités pratiquement égales ont été trouvées dans l'urine et les fèces. Le principal métabolite urinaire était le mercapturate de désaminométribuzine, qui comptait de 16 à 21 pour cent de la radioactivité recouvrée.[14] Les métabolites identifiés dans les tissus sont le métabolite désaminé, le métabolite dicéto et le métabolite dicéto désaminé; le métabolite dicéto est de 2 à 3 fois plus toxique pour les rats que le composé mère, alors que les métabolites désaminé et dicéto désaminé ont une toxicité équivalente.[15]

On n'a trouvé dans la littérature aucun rapport sur les effets de l'exposition d'êtres humains à la métribuzine. On juge que ce composé n'exerce relativement pas d'effets toxiques aigus chez les mammifères.[14]

Dans une étude examinée par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, on a administré pendant deux années à des chiens beagle (quatre mâles et quatre femelles par groupe) des aliments renfermant 0, 25, 100 ou 1 500 ppm de métribuzine (pure à 99,5 pour cent). Les auteurs ont déterminé que ces doses correspondent à 0, 0,83, 3,5 ou 55,5 mg/kg p.c. par jour, respectivement, à partir de données sur la consommation et le poids. La consommation d'aliments et le gain de poids corporel ont diminué chez le groupe ayant reçu la plus forte dose (55,5 mg/kg p.c. par jour); le poids de la thyroïde chez les mâles et les femelles ainsi que les poids du foie, de la rate et des reins chez les mâles ont augmenté par rapport aux poids corporels. À la dose 3,5 mg/kg p.c. par jour, les auteurs ont constaté une augmentation de l'incidence de la nécrobiose du foie (4/8 chez les animaux traités, 1/8 chez les témoins). Le degré de signification de cette augmentation est incertain en raison du manque de données de contrôle antérieures sur l'apparition de la nécrobiose chez les chiens. À la dose de 3,5 mg/kg p.c. par jour, les auteurs ont aussi noté une augmentation de l'incidence et de la gravité de gouttelettes de mucopolysaccharides à la périphérie lobulaire du foie. Aucun effet lié au traitement n'a été observé avec la dose de 0,83 mg/kg p.c. par jour, que les auteurs ont considérée comme la dose sans effet nocif observé (DSENO).[15]

Dans une étude échelonnée sur deux années et portant sur l'effet cancérogène de cette substance chez des souris albinos CD-1, des animaux (50 par sexe et par dose) ont reçu des aliments renfermant 200, 800 ou 3 200 ppm. On n'a décelé aucune hausse significative d'un type spécifique de tumeurs à aucune des doses.[16]

La métribuzine ne s'est pas avérée mutagène dans plusieurs essais bactériens ou dans des essais sur la mutation microbienne ponctuelle. Les résultats d'un essai de mortalité dominante chez la souris ont été négatifs. La métribuzine n'a induit aucune anomalie chromosomique dans la spermatogonie du hamster.[11]

Dans une étude sur la tératologie, où des lapines gravides ont reçu des doses de 15, 45 ou 135 mg/kg p.c. par jour, du 6e au 18e jour de la gestation (16 à 17 sujets par dose), des effets toxiques, comme la baisse du poids corporel, ont été observés chez celles qui avaient reçu la dose supérieure (135 mg/kg p.c.). Des examens macroscopiques, des examens des tissus mous et du squelette des foetus n'ont révélé aucun effet tératogène lié aux doses administrées.[17] Aucun effet toxique sur les mères ou les embryons ni aucun effet tératogène n'ont été observés lorsque des rates FB30 ont reçu des doses de 5, 15, 50 ou 100 mg/kg p.c. par jour de métribuzine par sonde gastrique, du jour 6 au jour 15 de la gestation.[18]

Dans une étude sur la reproduction, étalée sur trois générations de rats FB30, on n'a noté aucun effet nocif chez les sujets qui avaient reçu des doses de 35, 100 ou 300 ppm avec leurs aliments durant l'accouplement, la gestation et la lactation, comme en témoignait une évaluation de la fertilité, de la performance à la lactation et du développement des rejetons.[19]

Justification

L'apport quotidien acceptable (AQA) de métribuzine a été calculé par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social comme suit :

$$\text{AQA} = \frac{0{,}83 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{100} = 0{,}0083 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 0,83 mg/kg p.c. par jour est la dose sans effet nocif observé évaluée lors de l'étude de deux années chez le chien[15]
- 100 est le facteur d'incertitude.

La concentration maximale acceptable (CMA) de métribuzine dans l'eau potable a été dérivée de l'AQA comme suit :

$$\text{CMA} = \frac{0{,}0083 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}08 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,0083 mg/kg p.c. par jour est l'AQA calculé par la Direction des aliments
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien de métribuzine attribuée à l'eau potable (les données disponibles ne permettent pas d'estimer cette valeur)
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

Références bibliographiques

1. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des fabricants de pesticides enregistrés, rapport de 1986. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1987).

2. Weed Science Society of America. Herbicide handbook. 5e édition. Champaign, IL (1983).

3. Geyer, H., Politzki, G. et Freitag, D. Prediction of ecotoxicological behaviour of chemicals: relationship between n-octanol/water partition coefficient and bioaccumulation of organic chemicals by alga *Chlorella*. Chemosphere, 13: 269 (1984).

4. Pritchard, P.H. Fate of pollutants. J. Water Pollut. Control Fed., 58(6): 636 (1986).

5. Sharom, M.S. et Stephenson, G.R. Behaviour and fate of metribuzin in eight Ontario soils. Weed Sci., 24: 153 (1976).

6. The Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. 2e édition (première mise à jour, avril 1988). Nottingham (1988).

7. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, janvier (1988).

8. Frank, R. et Logan, L. Pesticide and industrial chemical residues at the mouth of the Grand, Saugeen and Thames rivers, Ontario, Canada, 1981–85. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 17: 741 (1988).

9. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. National pesticide residue limits in foods. Direction des aliments, Ottawa (1986).

10. McLeod, H.A., Smith, D.C. et Bluman, N. Pesticide residues in the total Canadian diet, V: 1976 to 1978. J. Food Saf., 2: 141 (1980).

11. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory—metribuzin. Office of Drinking Water (1987).

12. Whittaker, K.F., Nye, J.C., Wukasch, R.F. et Kazimier, H.A. Cleanup and collection of wastewater generated during cleanup of pesticide application equipment. Communiqué présenté au National Hazardous Waste Symposium, à Louisville, KY (1980), cité au renvoi 11.

13. Whittaker, K.F., Nye, J.C., Wukasch, R.F., Squires, R.J., York, A.C. et Kazimier, H.A. Collection and treatment of wastewater generated by pesticide application. Rapport n° 600/2-82-028 de l'EPA (1982), cité au renvoi 11.

14. Bleeke, M.S., Smith, M.T. et Casida, J.E. Metabolism and toxicity of metribuzin in mouse liver. Pestic. Biochem. Physiol., 23: 123 (1985).

15. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Évaluation non publiée préparée par la Direction des aliments (1975).

16. Hayes, R.H., Lamb, D.W., Mallicout, D.R. et coll. Metribuzin (R) (Sencor) oncogenicity study in mice: 80050. Étude non publiée, MRID 00087795 (1981), citée au renvoi 11.

17. Unger, T.M. et Shellenberger, T.E. A teratological evaluation of Sencor (R) in mated female rabbits: 80051. Rapport final. Étude non publiée, MRID 00087796 (1981), citée au renvoi 11.

18. Machemer, L. Sencor (Bay 94337). Studies for possible embryotoxic and teratogenic effects on rats after oral administration: Report Nos. 3678 and 35073. Étude non publiée, MRID 00061257 (1972), citée au renvoi 11.

19. Loser, E. et Siegmund, F. Bay 94337. Multigeneration study on rats: Report Nos. 4889 and 41818. Étude non publiée, MRID 00061262 (1974), citée au renvoi 11.